

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 485 537

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 14599

Se référant : au brevet d'invention n° 77 11148 du 13 avril 1977.

(54)

Dipyrido[4,3-b]-[3,4-f]indoles, procédé d'obtention, application thérapeutique et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. 8). C 07 D 471/14; A 61 K 31/47.

(22)

Date de dépôt..... 30 juin 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 53 du 31-12-1981.

(71)

Déposant : AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (ANVAR), établissement public, résidant en France.

(72)

Invention de : Emile Bisagni, Claire Ducrocq, Christian Rivalle, Pierre Tambourin, Françoise Wendling, Jean-Claude Chermann et Luc Montagnier.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

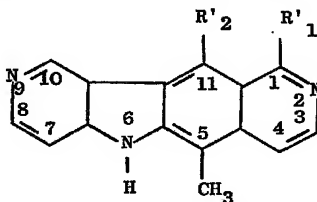
Mandataire : Cabinet Harlé et Léchopiez,
21, rue de La Rochefoucauld, 75009 Paris.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Monsieur Emile BISAGNI, Mademoiselle Claire DUCROQ, Messieurs RIVALLÉ et TAMBOURIN et Mademoiselle WENDLING de l'INSTITUT CURIE, ainsi que Monsieur Jean-Claude CHERMANN et Monsieur Luc MONTAGNIER de l'INSTITUT PASTEUR, concerne de nouveaux développements apportés à l'objet de la demande de brevet principal (demande de brevet FR 77.11.148).

La demande de brevet FR 77.11.148 concerne des dipyrido $\begin{bmatrix} 4,3-b \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 3,4-f \end{bmatrix}$ indoles et un procédé pour leur obtention. Elle concerne également les compositions pharmaceutiques contenant les dipyrido $\begin{bmatrix} 4,3-b \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 3,4-f \end{bmatrix}$ indoles ainsi que les applications thérapeutiques de ces derniers.

Les dipyrido $\begin{bmatrix} 4,3-b \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 3,4-f \end{bmatrix}$ indoles selon la demande de brevet principal répondent à la formule II :

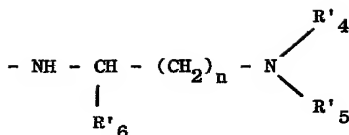


II

dans laquelle : R'_1 est l'hydrogène, le groupe hydroxy, un groupe alkyle, de préférence un groupe alkylthio ou alcoxy, un halogène, tel que le chlore, ou un groupe amino, par exemple un groupe aminoalkylamino; R'_2 est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

Dans la première demande de certificat d'addition FR 79.08.813 à la demande de brevet FR 77.11.148 ci-dessus, on a décrit des composés de formule II dans laquelle :

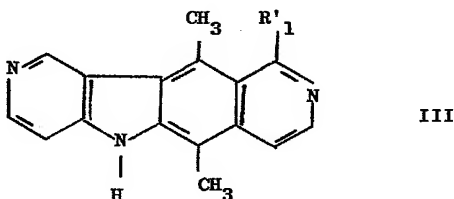
$R'_2 = CH_3$ et $R'_1 = OH$ ou
 $R'_2 = H$ et R'_1 est un groupe amino répondant à la formule générale :



dans laquelle n est compris entre 1 et 3, R'_6 est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, par exemple le groupe $-\text{CH}_3$, et R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; de préférence, les groupes R'_4 et R'_5 sont identiques et sont l'hydrogène, le groupe méthyle ou le groupe éthyle, à la condition que, lorsque R'_6 est l'hydrogène et n est 2, R'_4 et R'_5 ne soient pas ensemble le groupe éthyle ou le groupe méthyle et lorsque R'_6 est l'hydrogène et n est 1, R'_4 et R'_5 ne soient pas ensemble le groupe méthyle.

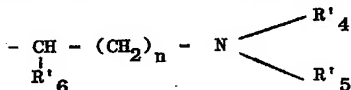
On a maintenant synthétisé des nouveaux composés de formule II ci-dessus, qui sont des dipyrido $\left[\begin{smallmatrix} 4,3-b \\ 3,4-f \end{smallmatrix} \right]$ indoles diméthylés, par un procédé comportant une étape de photocyclisation.

La présente invention concerne donc des dipyrido $\left[\begin{smallmatrix} 4,3-b \\ 3,4-f \end{smallmatrix} \right]$ indoles diméthylés de formule III



dans laquelle

R'_1 est un groupe amino répondant à la formule générale $-\text{NH} - \text{R}$ dans laquelle R est le groupe :



dans lequel :

- n est compris entre 1 et 3, R'₆ est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, par exemple le groupe -CH₃, et R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

L'expression "alkyle inférieur" désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 2 atomes de carbone.

- De préférence, les groupes R'₄ et R'₅ sont identiques et représentent l'hydrogène, le groupe méthyle ou le groupe éthyle.

- Les composés selon la présente invention présentent des propriétés intéressantes dans le domaine de la cancérologie. L'invention englobe les sels pharmaceutiquement acceptables des dipyrindo-indoles diméthylés définis ci-dessus ainsi que leurs formes isomères et tautomères lorsqu'elles existent.

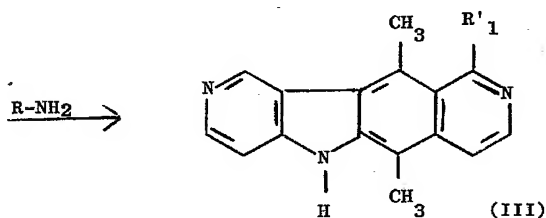
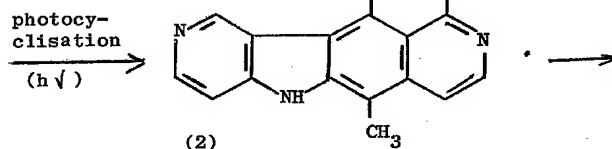
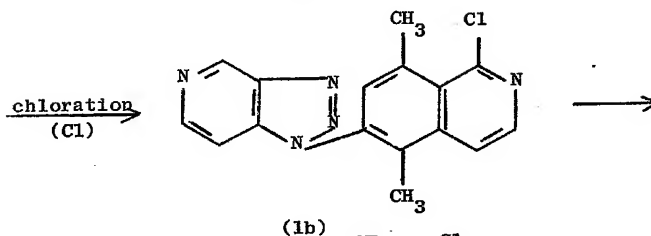
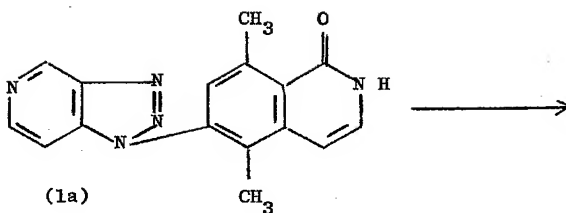
- Les dipyrindo [4, 3-b] [3,4-f] indoles diméthylés selon l'invention peuvent être obtenus par le procédé général de synthèse qui consiste :

- 1) à chlorer une 5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine pour former la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine correspondante;

- 2) à soumettre à une photocyclisation la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine ainsi obtenue pour former le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrindo [4,3-b] [3,4-f] indole ;

- 3) à faire réagir ensuite le 1-chlorodipyrindo [4,3-b] [3,4-f] indole ainsi obtenu avec une dialkylamino-alkylamine pour former le composé de formule III ci-dessus.

Le procédé de synthèse selon l'invention peut être représenté par le schéma réactionnel ci-après :



25

La première étape du procédé de l'inven-
tion est une chloration réalisée, dans des conditions clas-
siques, avec un agent de chloration approprié. On utilise
35 avantagusement l'oxychlorure de phosphore et on opère à
la température de reflux.

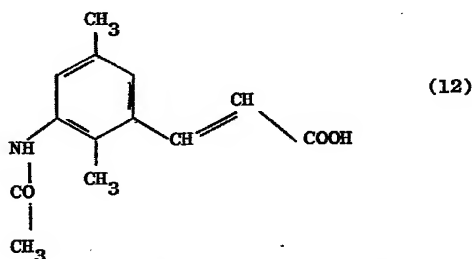
Après purification, la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine formée est ensuite soumise à une photocyclisation. Cette photocyclisation est réalisée par irradiation d'une solution de la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine dans un alcool aliphatique, tel que l'éthanol, à l'aide d'un rayonnement ultraviolet. On a trouvé que le solvant mis en oeuvre était critique; en effet, des essais ont montré que l'irradiation d'une solution de la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine dans le benzène ou l'acide acétique fournissait des mélanges complexes contenant de faibles quantités du composé désiré, à savoir le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole, et par contre des quantités importantes du composé déchloré correspondant, c'est-à-dire le 5,11-diméthyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole. De même, l'irradiation d'une solution de la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine dans de l'éther mono-éthylique d'éthylène-glycol fournit une quantité appréciable du composé déchloré ci-dessus. La puissance de l'irradiation doit être suffisante pour permettre la formation du composé désiré. On a trouvé que l'irradiation d'une solution éthanolique de la triazolopyridine ci-dessus avec une lampe UV de 2 W nécessitait un temps de réaction relativement long avant de constater la complète disparition du composé de départ et que la déchloration avait lieu de façon croissante. Par contre, avec une lampe UV plus puissante, par exemple de 15 W, la cyclisation sans déchloration se produit avec de bons rendements.

La photocyclisation est avantageusement réalisée en présence d'une base organique, telle que la triéthylamine, servant à neutraliser l'acide chlorhydrique éventuellement formé par suite de la déchloration partielle.

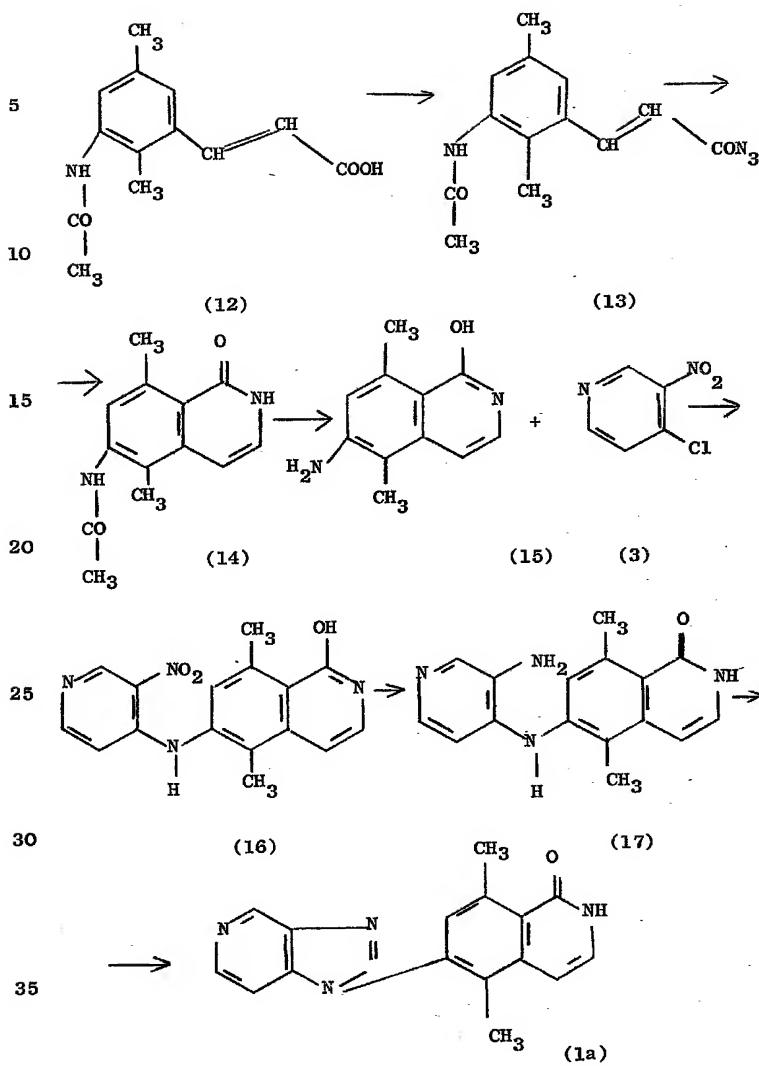
La photocyclisation selon l'invention est une réaction de type Graebe-Ullman. Elle permet d'atteindre des composés qui étaient inaccessibles par voie thermique.

Le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrido [4,3-b]
 [3,4-f] indole ainsi obtenu est ensuite mis à réagir avec une dialkylamino-alkylamine de formule $R-NH_2$. On opère
 avantageusement sous atmosphère inerte et à la température
 5 de 150-160°C dans l'amine en excès. L'excès d'amine est ensuite éliminé par distillation et le résidu obtenu est lavé et cristallisé. Avantageusement, on lave le résidu dissous dans de l'acide chlorhydrique à l'aide de chloroforme, on alcalinise la solution formée, et on extrait à nouveau plusieurs fois avec du chloroforme et on évapore à siccité. Le
 10 résidu obtenu peut être recristallisé dans un solvant hydrocarboné aromatique, par exemple le toluène. Le composé de formule III ainsi obtenu peut être ensuite éventuellement transformé en un sel pharmaceutiquement acceptable par réaction avec un agent approprié bien connu de l'homme de l'art,
 15 tel que les acides maléique, chlorhydrique, bromhydrique, succinique, lactique, acétique, phosphorique et tout autre acide communément utilisé pour former de tels sels.

Le composé de départ de formule (1a) mis en
 20 oeuvre dans le procédé selon l'invention peut être obtenu par un procédé analogue au mode opératoire n° 2, décrit dans le brevet principal, à partir de l'acide cinnamique de formule (12) ci-après :



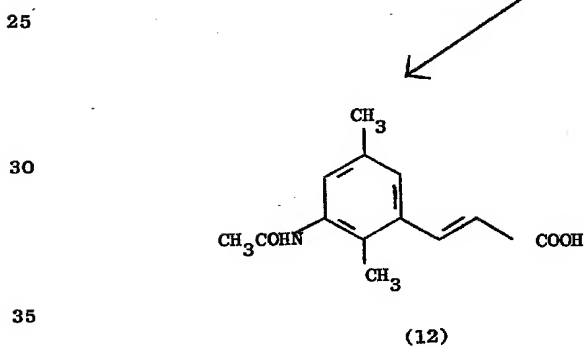
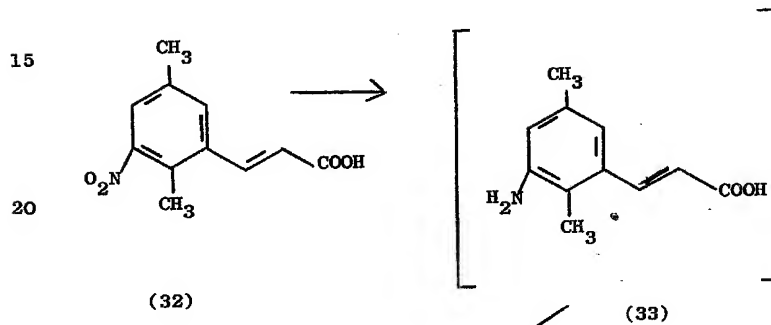
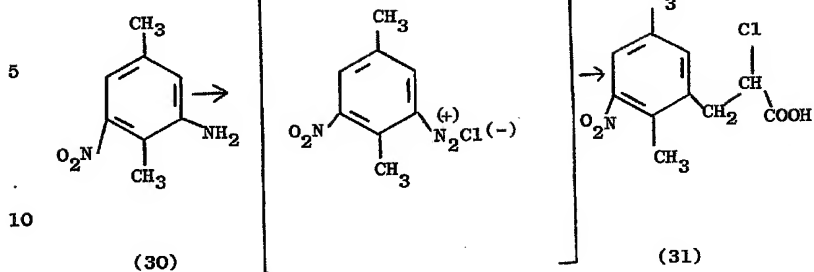
Le mode opératoire pour l'obtention du composé (1a) peut être représenté par le schéma réactionnel
 35 ci-après :



Selon ce mode opératoire, on transforme l'acide cinnamique de formule (12) en l'azide correspondant de formule (13); on effectue ensuite une cyclisation pour former l'isoquinolone correspondante de formule (14), on élimine le groupe protecteur du groupe amino pour obtenir la 5,8-diméthyl-6-amino-isoquinolone de formule (15). Ensuite, on condense l'isoquinolone de formule (15) avec la 3-nitro-4-chloro-pyridine de formule (3). Cette condensation peut être réalisée selon différents modes opératoires bien connus de l'homme de l'art. On opère avantageusement à la température ambiante, en solution dans un solvant, tel que le diméthylformamide ou l'acide acétique. On laisse à la température ambiante le mélange réactionnel obtenu par mélange des solutions des deux constituants de départ jusqu'à disparition des composés de départ qui sont visibles en chromatographie en couche mince sur gel de silice. Le précipité formé est ensuite récupéré par des techniques classiques. Le composé de formule (16) ainsi obtenu est ensuite soumis à une hydrogénation, le composé résultant est ensuite transformé en la triazolopyridine correspondante de formule (1a). Avantageusement, on opère dans des conditions sensiblement identiques à celles définies dans le brevet principal pour les étapes 1 à 3.

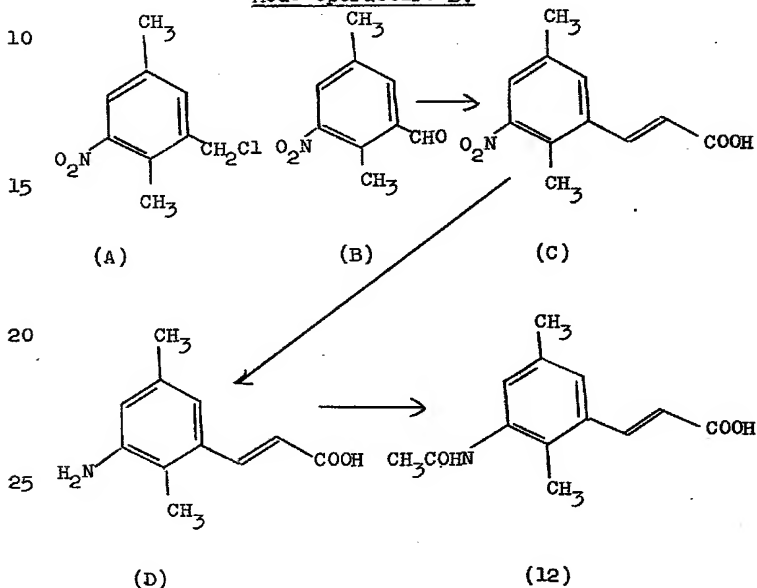
L'acide cinnamique de formule (12) peut être obtenu par les modes opératoires b) et c) décrits dans le premier certificat d'addition N° 79.08.813.

Pour plus de clarté, on indiquera ci-après, à titre d'exemples, les schémas réactionnels des modes opératoires appropriés pour l'obtention de l'acide cinnamique de formule (12).

Mode opératoire A

Ce mode opératoire A consiste à transformer la 2-méthyl-3-nitro-aniline de formule (30) en l'acide (2-méthyl-3-nitro-phényl)chloro propionique de formule (31), à transformer ce dernier composé en l'acide 2-méthyl-3-nitro-cinnamique de formule (32) par élimination de HCl, et ensuite à transformer le groupe nitro de ce composé en le groupe acétylamino en passant par le stade du groupe amino (formule 33) pour former le composé de formule (12).

Mode opératoire B.



Ce mode opératoire B consiste à transformer le groupe chlorométhyle du composé de formule (A) en un groupe aldéhyde [composé de formule (B)], à condenser ensuite ce groupe aldéhyde avec de l'acide malonique pour former l'acide cinnamique de formule (C), à réduire ensuite le groupe nitro du composé de formule (C) en un groupe amino [composé de formule (D) équivalent au composé (33) du mode opératoire (A) ci-dessus] que l'on transforme ensuite en le groupe acétylamino pour obtenir le composé de formule (12).

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques antitumorales contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'invention de formule II, en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement inerte. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter notamment sous forme de solutions injectables par voie intraveineuse ou intramusculaire. Elles sont particulièrement appropriées pour le traitement des tumeurs ou leucémies greffées ou viro-induites.

On a déterminé les propriétés antitumorales des composés selon l'invention par leur action curative sur la leucémie expérimentale greffée L-1210. Cette leucémie a permis en effet de sélectionner de nombreux composés actifs et utilisés en clinique humaine (ZUBROD C.G. Proc. Nat. Acad. Sci., 1972, 69 1042-1047, et SCHEPARTZ SA. SCREENING, 1971, CANCER Chemother. Rep. Part 3 vol. 2, page 37). anti-On a également déterminé l'activité/tumorale des composés de l'invention sur la leucémie murine due au virus de C. Friend.

L'invention va être maintenant illustrée par les exemples nullement limitatifs ci-après.

Dans les exemples ci-après, les points de fusion des composés obtenus ont été déterminés à l'aide d'un appareil Reichert et n'ont pas été corrigés. Les spectres IR ont été obtenus avec des pastilles de KBr en utilisant un spectromètre "Perkin Elmer" modèle 21. Les spectres RMN ont été effectués avec un appareil Hitachi-Perkin Elmer 60 MHz ou avec un "Varian XL 100" 100 MHz (solvant $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, Me_4Si à titre de référence interne).

EXEMPLE 1 1-(γ -diéthylaminopropylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido [4,3-b:7',3',4'-f]indole / composé 50, c'est-à-dire composé de formule III avec $R_1 = \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} \end{array}$

a) acide trans- -(2,5-diméthyl-3-nitro) cinnamique de formule (32)

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur mécanique, on a refroidi jusqu'à 0°C une suspension

de chlorhydrate de 2,5-diméthyl-3-nitroaniline (chlorhydrate de formule (30) - (337 g, 1,6 mole), dans 2 litres d'acétone et 155 ml d'acide chlorhydrique 12 N. On a ajouté goutte à goutte du nitrite de sodium (115g, 1,66 mole) dans 5 de l'eau (200 ml) à la suspension ci-dessus refroidie. L'addition du nitrite de sodium a été effectuée en 45 minutes tout en maintenant la température au-dessous de 5°C par refroidissement externe dans un bain de glace et de sel. Séparément, on a préparé dans un ballon de 10 l muni d'un 10 agitateur mécanique une solution contenant 1,5 l d'acétone, 420 ml d'eau et 142 g de chlorure cuivrique et un large excès d'acide acrylique (830 g), et on a chauffé cette solution jusqu'à 35°C. Sous vive agitation, on a ajouté progressivement à cette solution la solution d'aryldiazonium précédemment formée et maintenue à 0°C. L'addition 15 a eu lieu pendant 45 minutes, la température du mélange réactionnel a été maintenue à 35°C. Lorsque l'addition a été terminée, on a maintenu l'agitation pendant encore 20 minutes à 35°C et le solvant a ensuite été éliminé sous 20 pression réduite. Le résidu, repris par de l'eau, a été extrait avec du chloroforme; les couches organiques combinées ont été lavées avec de l'eau et extraites avec de l'hydroxyde de sodium aqueux. L'acidification de la solution alcaline a fourni un solide qui a été filtré, lavé avec de 25 l'eau et séché, correspondant au composé de formule (31) à l'état brut (275 g, 68%; point de fusion 142°C). Ce composé était suffisamment pur pour l'étape suivante. Ainsi, à une solution d'hydroxyde de potassium (158 g; 2,82 mole) dans du méthanol (1,5 l) on a ajouté la totalité du composé 30 de formule (31) obtenu précédemment et on a chauffé le mélange résultant à reflux pendant 1 heure. Après évaporation du méthanol, le résidu a été dissous dans de l'eau et acidifié jusqu'à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique; on a alors obtenu un solide qui a été filtré, lavé avec de l'eau, 35 séché et finalement recristallisé dans de l'acétate d'éthyle, fournissant 190 g du composé de formule (32) à l'état pur (rendement 80%).

Les caractéristiques physico-chimiques du

composé ainsi obtenu sont les suivantes :

Point de fusion 232°C

Spectre I.R.: ν (C = O) 1690, ν (C = C) 1630, ν (NO₂) 1550 et 1355 cm⁻¹;

- 5 RMN δ 2,35 (2CH₃, 6H, s), 6,95 (H- α , 1H, d, J _{α,β} = 16 Hz), 7,65 (H-6, 1H, s), 7,8 (H-4, 1H, s), 7,8 (H- β , 1H, d, J _{α,β} = 16 Hz),

Analyse :

calculé pour C₁₁H₁₁NO₄ (221,21): C, 59,72; H, 5,01; N, 6,33

trouvé : C, 59,74; H, 4,91; N, 6,21.

- 10 b) acide 3-acétamido-2,5-diméthyl-cinnamique de formule (12)

On a hydrogéné 141 g (0,63 mole) de l'acide nitro-cinnamique de formule (32) obtenu ci-dessus, dans de l'acide acétique (1,25 l); l'hydrogénation a été réalisée sur un catalyseur nickel de Raney (140 g) par agitation du mélange hétérogène dans une atmosphère d'hydrogène à la température ambiante et sous la pression normale, jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Le catalyseur a été ensuite filtré et lavé avec de l'acide acétique; la solution obtenue a été concentrée jusqu'à 600 ml et le résidu a été traité avec de l'anhydride acétique (150 ml) à reflux pendant 2 heures. L'évaporation du solvant sous pression réduite a fourni un résidu solide, qui a été repris avec de l'acide chlorhydrique 1N (1 litre) filtré et lavé avec de l'eau et recristallisé dans de l'acide acétique. On a ainsi obtenu 126,2 g (84 %) de cristaux incolores dont le point de fusion était de 270°C.

IR : ν (NH) 3240; ν (C = O) 1685 et 1650, ν (C = C) 1630 cm⁻¹;

- 20 RMN δ 2,0, 2,15, 2,35 (3CH₃, 3 x 3H, 3s), 6,35 (H- α , 1H, d, J _{α,β} = 16 Hz), 7,15, 7,3 (H-4, H-6, 2 x 1H, 2s), 7,85 (H- β , 1H, d, J _{α,β} = 16 Hz), 9,3 (NH, 1H, s).

30 Analyse :

calculé pour C₁₃H₁₅NO₃ (233,26) : C, 66,93; H, 6,48; N, 6,01

trouvé : C, 66,78; H, 6,51; N, 6,11.

- c) 3-acétamido-2,5-diméthyl-cinnamoylazide de formule (13)

- 35 On a ajouté 125 g (0,53 mole) de l'acide cinnamique de formule (12), obtenu ci-dessus, à une solution de triéthylamine (54 g) dans de l'acétone (1,1 litre). Le mélange a été refroidi au-dessous de 0°C et une solution de chloroformate d'éthyle (78,8 g, 0,72 mole) dans de l'acé-

tone (460 ml) a été ajoutée goutte à goutte. L'agitation à 0°C a été continuée pendant 1 heure et une solution d'azide de sodium (52,5 g, 0,8 mole) dans de l'eau (130 ml) a été ajoutée, tout en maintenant la température au-dessous de 5°C. Le mélange refroidi a été agité pendant encore 1 heure à une température entre 0 et 5°C, puis on l'a laissé revenir à la température ambiante et on l'a versé dans de l'eau distillée (5 l). Le précipité blanc résultant a été ensuite filtré, lavé avec de l'eau distillée et un peu d'acétone; on a ainsi obtenu 107 g (77 %) de l'azide de formule (13) dont le point de fusion (décomposition) était de 150°C. Ce composé a été séché à l'air mais n'a pas été recristallisé avant d'être utilisé dans l'étape suivante.

RMN δ 2,0 (2CH₃, 6H, s), 2,2 (CH₃, 3H, s), 6,15 (H-4, 1H, d, J_{3,4} = 16 Hz), 6,7-7,3 (H-2, H-4, H-6, 3H, m), 9,2 (NH, 1H, s).

d) 6-acétamido-5,8-diméthyl-isoquinoline-1 (2H) one de formule (14).

Dans une solution, vigoureusement agitée, de tributylamine (28,6 g) dans du diphényl'éther (500 ml), chauffée et maintenue à 240°C, on a ajouté aussi rapidement que possible une suspension de l'azide brut mais bien séché obtenu ci-dessus (39,6 g) dans du diphényl'éther (450 ml) chauffée à 40°C. L'agitation à 240°C a été poursuivie pendant encore 15 minutes et la solution a été concentrée sous pression réduite jusqu'à la moitié de son volume puis on l'a laissée refroidir. On a ajouté du benzène (350 ml) et le précipité a été filtré, lavé avec du benzène et recristallisé dans du diméthylformamide pour donner des flocons incolores (18,7 g; 53 %; point de fusion supérieur à 300°C).

RMN δ 2,1, 2,25, 2,75 (CH₃-5, CH₃-8, CH₃CO, 3 x 3H, 3s), 6,65 (H-4, 1H, d, J_{3,4} = 8 Hz), 7,2 (H-3, 1H, d, J_{3,4} = 8 Hz), 7,4 (H-7, 1H, s), 9,65 (exo NH, 1H, s), 10,9 (hétéro NH, 1H, s).

Analyse :

calculé pour $C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230,26) :

C, 67,81 ; H, 6,13 ; N, 12,17.

trouvé : C, 67,54 ; H, 6,42 ; N, 11,96.

- 5 e) 6-amino-5,8-diméthyl-isoquinoline-1 (2H) one de formule (15).

On a chauffé à reflux pendant 2 h 30 le composé de formule (14) (10,6g) dans de l'éthanol (175 ml) et de l'acide chlorhydrique 12 N (35 ml); on a ajouté 300 ml
10 d'eau, chauffé de nouveau à l'ébullition et filtré pour éliminer une légère fraction insoluble. Au filtrat refroidi, on a ajouté une solution de soude N pour amener le pH à 9 et le précipité formé a été essoré puis recristallisé dans de l'éthanol pour donner des flocons incolores (7,35 g, 85%)
15 d'un point de fusion de 242°C.

IR γ (NH) 3200, γ (C = O) et δ (NH) 1660-1580 cm^{-1} ;
RMN δ 2,1 (CH_3 -5, 3H, s), 2,7 (CH_3 -8, 3H, s), 5,45 (NH_2 , 2H, s), 6,4 (H-4, 1H, d, $J_{3,4}$ = 8 Hz), 6,55 (H-7, 1H, s), 7,0 (H-3, 1H, d, $J_{3,4}$ = 8 Hz).

20 Analyse :

calculé pour $C_{11}H_{12}N_2O$ (188,22) :

C, 70,18; H, 6,43; N, 14,88

trouvé : C, 70,25; H, 6,15 ; N, 14,52

- 25 f) 5,8-diméthyl-6-(3-nitro-4-pyridylamino)-isoquinoline-1 (2H) one de formule (16).

On a ajouté 27,3g (0,17 mole) de 4-chloro-3-nitropyridine à une solution de 34,7 g (0,18 mole) de l' amino-isoquinoline de formule (15) obtenue ci-dessus dans du diméthylformamide (1 litre). Le mélange a été laissé à
30 la température ambiante pendant 15 jours et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Le résidu a été repris dans de l'acide chlorhydrique 0,5 M (2,5 litres), agité pendant 1 heure et la substance insoluble a été filtrée. La solution aqueuse
35 a été alcalinisée jusqu'à un pH de 9-10 avec de l'hydroxyde de sodium 1 M et le précipité a été recristallisé dans du

diméthyl formamide pour donner le composé de formule (16)

(35 g, 62,3 %) 3120,

I.R. ν (NH) 3310, ν (C = O) 1665, ν (NO₂) 1525 et 1365 cm⁻¹;

RMN (100 MHz) δ 2,26 (CH₃-5, 3H, s), 2,78 (CH₃-8, 3H, s),

5 6,43 (H-5', 1H, d, J_{5',6'} = 6,1 Hz), 6,59 (H-4, 1H, d, J_{3,4} = 7,5 Hz), 7,14 (H-7, 1H, s), 7,21 (H-3, 1H, q, J_{3,4} = 7,5 Hz, J_{3,2} = 6,0 Hz), 8,21 (H-6', 1H, q, J_{5',6'} = 6,1 Hz, J_{6',2'} = 0,5 Hz), 9,12 (H-2', 1H, d, J_{2',6'} = 0,5 Hz), 9,82 (NH-6, 1H, s), 11,13 (H-2, 1H, d, J_{3,2} = 6,0 Hz).

10 Analyse :

calculé pour C₁₆H₁₄N₄O₃ (310,3) :

C, 61,93 ; H, 4,55 ; N, 18,06

trouvé : C, 61,53 ; H, 4,71 ; 17,76.

n) 1-(5,8-diméthyl 1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-6-yl) 1H-v-

15 triazolo /-4,5-c 7 pyridine de formule (1a)

On a ajouté 17 g de catalyseur nickel de

Raney à une solution de 16,8 g du composé nitro de formule

(16) dans de l'acide acétique (1 litre) et le mélange

a été agité sous hydrogène à la pression atmosphérique

20 jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Après fil-

tration, une partie aliquote (50 ml) a été évaporée et le

résidu a été repris dans de l'eau et alcalinisé avec de

l'hydroxyde de sodium 1 M. On a ainsi obtenu un solide

qui a été recristallisé dans de l'acétonitrile, donnant

25 des cristaux incolores de 5,8-diméthyl-6-(3-amino-4-

pyridylamino)-isoquinoline-1 (2H) one de formule (17), dont

le point de fusion est de 212-215°C.

I.R. ν (NH) 3390, 3300, 3190, ν (C = O) et δ (NH₂) 1640-

1580 cm⁻¹;

30 RMN δ 2,2 (CH₃-5, 3H, s), 2,75 (CH₃-8, 3H, s), 4,55 (NH₂, 2H,

s), 6,45 (H-5', 1H, d, J_{5',6'} = 5 Hz), 6,55 (H-4, 1H, d,

J_{3,4} = 7 Hz), 6,9 (H-7, 1H, s), 7,1 (H-3, 1H, d, J_{3,4} = 7 Hz),

7,3 (NH, 1H, s), 7,6 (H-6', 1H, d, J_{5',6'} = 5 Hz), 7,95 (H-

2', 1H, s), 11,1 (H-2, 1H, s).

35 Analyse :

calculé pour C₁₆H₁₆N₄O, H₂O (298) :

C, 64,41 ; H, 6,08 ; N, 18,78

trouvé C, 64,14 ; H, 5,83 ; N, 18,83.

La solution restante a été agitée et refroidie jusqu'à 14°C. On a ajouté goutte à goutte 3,61 g de nitrure de sodium dans de l'eau (10 ml) et l'agitation a été continuée pendant 1,5 heure de plus à la température ambiante. Le solvant a été évaporé et le résidu a été repris dans de l'eau, filtré et recristallisé dans de l'éthanol pour donner 12 g de cristaux incolores (80 %) du composé de formule (1a), dont le point de fusion était de 300-302°C.

10 I.R. ν (NH) 3150, ν (C = O) 1650 cm^{-1} ;
 RMN δ 2,1 (CH_3 -5', 3H, s), 2,9 (CH_3 -8', 3H, s), 6,7 (H-4', 1H, d, $J_{3',4'} = 7$ Hz), 7,3 (H-3', 1H, d $J_{3',4'} = 7$ Hz), 7,3 (H-7', 1H, s), 7,65 (H-7, 1H, d, $J_{6,7} = 6$ Hz), 8,65 (H-6, 1H, d, $J_{6,7} = 6$ Hz) 9,65 (H-4, 1H, s), 11,4 (H-2, 1H, s).

15 Analyse :

calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (291) :

C, 65,97 ; H, 4,5 ; N, 24,04

trouvé C, 65,66 ; H, 4,70 ; N, 24,39.

20 1) 1-(chloro-5,8-diméthyl isoquinoline - 6 - yl) 1H - v-triazolo [4,5-c] pyridine de formule (1b)

On a chauffé à reflux, sous agitation, pendant 3 heures, 15,4 g de la triazolo-pyridine de formule (1a) obtenue ci-dessus, dans de l'oxychlorure de phosphore (1,5 litre). L'évaporation de l'excès d'oxychlorure a donné un résidu qui a été repris avec de l'eau (1 litre), alcalinisé jusqu'à pH 8 à l'aide de carbonate de sodium solide, agité pendant 1 heure encore et recueilli.

30 La dissolution du composé solide dans de l'éthanol bouillant (4 litres), la filtration et la concentration jusqu'à 500 ml et le refroidissement ont donné des cristaux incolores (13,8 g, 84,6 %; point de fusion (avec décomposition) : 260°C). RMN (100 MHz) δ 2,36 (CH_3 -5', 3H, s) (déterminé par effet nucléaire "Overhauser" de la résonance 4' -H par irradiation sélective de 5'- CH_3), 3,06 (CH_3 -8', 3H, s) (comme

35

ci-dessus avec 7'H et 8'-CH₃), 7,69 (H-7, 1H, q, J_{6,7} = 6,0 Hz, J_{4,7} = 1,2 Hz), 7,78 (H-7', 1H, s), 8,17 (H-4', 1H, d, J_{3',4'} = 5,9 Hz) 8,48 (H-3', 1H, d, J_{3',4'} = 5,9 Hz), 8,56 (H-6, 1H, d, J_{6,7} = 6,0 Hz), 9,16 (H-4, 1H, s).

5 Analyse :

calculé pour C₁₆H₁₂Cl N₅, H₂O (327,5) :

C, 58,62 ; H, 4,27 ; N, 21,37

trouvé C, 59,0 ; H, 3,96 ; N, 21,15.

j) 1-chloro-5,11-diméthyl-6H-dipyrido 4,3-b 3,4-f

10

indole.

On a dissous 3 g de la triazolo-pyridine de formule (1b) ci-dessus dans de l'éthanol (3 litres) contenant de la triéthylamine (0,7g) et le mélange agité a été irradié avec une lampe à mercure basse pression de 15 watts pendant une période de 87 heures. Après évaporation de l'éthanol, le résidu solide a été chromatographié sur gel de silice (400 g, 50 x 4,5 cm) (CH₂Cl₂-EtOH 9 : 1) pour donner (a) 910 mg (35 %) du composé de formule (2), à savoir le 1-chloro-5,11-diméthyl-6H-dipyrido 4,3-b 3,4-f indole dont le point de fusion était supérieur à 300°C, et 15 mg (0,6 %) du composé déchloré correspondant ayant un point de fusion supérieur à 330°C.

15

20

Le 1-chloro-5,11-diméthyl-6H-dipyrido 4,3-b 3,4-f indole ainsi obtenu présentait les caractéristiques ci-après :

25

RMN (100 MHz) δ 2,83 (CH₃-5, 3H, s), 3,50 (CH₃-11, 3H, s), 7,56 (H-7, q, J_{3,4} = 5,8 Hz, J_{1,4} = 1,0 Hz), 8,00 (H-4, 1H, d, J_{7,8} = 6,0 Hz), 8,21 (H-3, 1H, d, J_{7,8} = 6,0 Hz), 8,57 (H-8, 1H, d, J_{3,4} = 5,8 Hz), 9,51 (H-10, 1H, d, J_{1,4} = 1,0 Hz), 11,94 (H-6, 1H, s).

30

Analyse :

calculé pour C₁₆H₁₂ClN₃, 3/2 C₂H₅OH, H₂O (368,5) :

C, 61,87 ; H 6,24 ; N, 11,39; Cl 9,63

35

trouvé C, 61,87 ; H 5,93 ; N, 11,54; Cl 9,74.

k) 1-(diéthylaminopropylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido

4,3-b 3,4-f indole (composé n° 50)

Un mélange du composé chloré de formule (2) ci-dessus (400 mg) et de γ -diéthylaminopropylamine (80 ml) a été chauffé sous argon, à reflux, dans un bain d'huile pendant 4,5 heures. L'évaporation a fourni un résidu vis-
 5 queux, qui a été dissous dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M, lavé avec du chloroforme, alcalinisé avec de l'hydroxyde de sodium 1 M et ensuite extrait avec du chloroforme et évaporé jusqu'à siccité. Le résidu a été recristallisé dans du toluène pour donner 255 mg de cristaux jaunes (48%) d'un
 10 point de fusion de 200°C.

Analyse :

calculé pour $C_{23}H_{29}N_5$ (375,5) :

C, 73,56; H, 7,78; N, 18,65

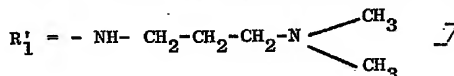
trouvé C, 72,69; H, 7,91 ; N, 17,22.

15 La rétention de toluène et l'hydratation partielle expliquent les différences entre les résultats analytiques ci-dessus; cependant, le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du trimaléate du composé (50) est tout à fait correct :

20 RMN (100 MHz) δ 1,20 ($CH_3(CH_2)$, 6H, t, $J = 7$ Hz), 2,15 ($CH_2-\beta$, 2H, t), 2,76 (CH_3-5 , 3H, s), 3,20 ($CH_2(CH_3)$, 4H, q, $J = 7$ Hz), 3,36 (CH_3-11 , 3H, s), 7,20 (H-4, 1H, d, $J_{7,8} = 6,5$ Hz), 7,78 (H-7, 1H, d, $J_{3,4} = 6,5$ Hz), 7,84 (H-3), 1H, d, $J_{7,8} = 6,5$ Hz), 8,63 (H-8, 1H, d, $J_{3,4} = 6,5$ Hz, $J_{1,3} = 1-2$ Hz à cause de $2-NH^+$), 9,53 (H-10, 1H, d, $J_{1,3} = 1-2$ Hz), 6,08 (H maléate, 6H, s) $CH_2 - \alpha$ et $CH_2 - \gamma$
 25 non résolus (H_2O).

EXEMPLE 2

1 - (γ -diméthylaminopropylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido
 30 $\left[\begin{smallmatrix} 4,3-b \\ 3,4-f \end{smallmatrix} \right]$ indole
 composé 51, c'est-à-dire composé de formule III avec



35

On a fait réagir le composé de formule (2) ci-dessus, c'est-à-dire le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrido

[4,3-b] [3,4-f] indole, avec de la δ -diméthylaminopropylamine dans les conditions semblables à celles définies ci-dessus (point k) et on a obtenu du 1-(δ -diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido [4,3-b] [3,4-f]

5 indole, dont les caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes :

RMN (100 MHz) δ 1,85 (CH_2 - β , 2H, t, $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 6,9$ Hz),
 2,22 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 6H, s), 2,44 (CH_2 - δ , 2H, t), 2,67 (CH_3 -5, 3H, s), 3,35 (CH_3 -11, 3H, s), 3,49 (CH_2 - α , 2H, t), 6,67 (NH-10),
 10 1H, t, $J_{\text{NH}-\text{CH}_2-\alpha} \approx 5$ Hz), 7,02 (H-4, 1H, d, $J_{7,8} = 6,0$ Hz),
 7,47 (H-7, 1H, q, $J_{3,4} = 5,6$ Hz, $J_{1,4} = 0,8$ Hz) 7,82 (H-3, 1H, d, $J_{7,8} = 6,0$ Hz), 8,48 (H-8, 1H, d, $J_{3,4} = 5,6$ Hz),
 9,42 (H-10, 1H, d, $J_{1,4} = 0,8$ Hz), 11,62 (H-6, 1H, s).

15 Analyse :

calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (401,5) :

C, 62,82 ; H, 7,78 ; N, 17,44

trouvé C, 63,27 ; H, 7,55 ; N, 17,18.

EXEMPLE 3

20 1-(β -diéthylaminoéthylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido

[4,3-b] [3,4-f] indole composé 52, c'est-à-dire

composé de formule III avec $\text{R}_1 = \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$

25

On a fait réagir le composé de formule (2) ci-dessus, c'est-à-dire le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole, avec de la β -diéthylaminoéthylamine dans les conditions semblables à celles définies ci-dessus (point k) et on a obtenu du 1-(β -diéthylaminoéthylamino)-5,11-diméthyl-6H-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole dont les caractéristiques physico-chimiques du trimaléate sont les suivantes :

point de fusion: 150°C; RMN (100 MHz) δ 1,27

35 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)$, 6H, t, $J = 7$ Hz), 2,76 (CH_3 -5, 3H, s), 3,29 ($\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, 4H, q, $J = 7$ Hz), 3,37 (CH_3 -11, 3H, s), 3,42

(CH₂-β, 2H, t, J_{CH₂,CH₂} = 5,6 Hz), 3,87 (CH₂-α, 2H, t),
 7,26 (H-4, 1H, d, J_{7,8} = 6,1 Hz), 7,87 (H-7, 1H, d, J_{3,4} =
 6,6 Hz), 7,95 (H-3, 1H, d, J_{7,8} = 6,1 Hz), 8,67 (H-8, 1H,
 5 d, J_{3,4} = 6,6 Hz), 9,59 (H-10, 1H, s), 6,12 (H maléate, 6H,
 s).

Analyse :

calculé pour C₂₂H₂₇N₅, 3C₄H₄O₄, H₂O (709) :

C, 56,12; H, 5,77; N, 9,63; O, 28,61.

10 trouvé C, 55,45; H, 5,93; N, 9,89 ; O, 28,72.

EXEMPLE 4

Cet exemple illustre le mode opératoire B
 pour l'obtention du composé (32)

a) 2,5-diméthyl-3-nitrobenzaldéhyde (composé B)

15 On a mélangé 610 g (3,05 moles) de chlorure
 de nitrobenzyle de formule A, 1,3 litre d'acide acétique,
 1,3 litre d'eau et 855 g (6,1 moles) d'hexaméthylènetétra-
 mine, et on a chauffé à reflux pendant 2 heures. On a ajouté
 1 litre d'acide chlorhydrique 12 N pendant 10 minutes et
 20 le mélange a été de nouveau chauffé à reflux pendant 20 mi-
 nutes. Le mélange refroidi, dilué jusqu'à 6 litres avec de
 l'eau, a fourni un solide qui a été filtré, séché et re-
 cristallisé dans du cyclohexane, fournissant ainsi des ai-
 guilles jaunes (277g, point de fusion 90-93°C). Par extrac-
 25 tion des liqueurs-mères, avec de l'éther diéthylique, par
 un mode opératoire classique, distillation à 12 mm de mer-
 cure (160-162°C) et recristallisation, on a obtenu une se-
 conde quantité du produit désiré (13,5g). On a obtenu au to-
 tal 290,5g du produit désiré, soit un rendement de 53%.

30 Les caractéristiques physico-chimiques du pro-
 duit obtenu sont les suivantes :

IR ν (C=O) 1710 ; ν (NO₂) 1535 et 1350 cm⁻¹,

RMN (CHCl₃-d) δ 2,45 (CH₃-5, 3H, s), 2,7 (CH₃-2, 3H, s),
 7,8 (H-6, 1H, s), 7,85 (H-4, 1H, s), 10,45 (CHO, 1H, s).

35 Analyse :

calculé pour C₉H₉NO₃ (179,17) : C 60,33; H, 5,06; N, 7,82

trouvé : C 60,13; H, 4,97 ; N 7,71.

b) acide trans- (2,5-diméthyl-3-nitro) cinnamique (composé de formule (32)).

On a mélangé 193,7g (1,08 mole) de 2,5-diméthyl-3-nitro-benzaldéhyde obtenu ci-dessus, 1,5 litre de pyridine anhydre, 112,5 g d'acide malonique (1,08 mole), et de la pyridine et on a chauffé à reflux le mélange résultant. Après 3,5 heures et 6 heures, on a ajouté à chaque fois 112,5g d'acide malonique et on a continué à chauffer à reflux pendant un total de 24 heures. Le solvant a été évaporé et le résidu a été repris dans de l'acétone, filtré et lavé avec de l'eau puis de l'acétone, et finalement recristallisé dans de l'acétate d'éthyle pour donner le composé de formule (32) (173 g; 72%) dont le point de fusion était de 230°C et dont les propriétés physico-chimiques sont identiques au composé de formule (32) obtenu selon le mode opératoire A décrit dans l'exemple 1 ci-dessus.

Ce composé de formule II ainsi obtenu peut être utilisé pour obtenir les composés de l'invention selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 ci-dessus.

Essais pharmacologiques :

a) Etude in vitro de l'activité antitumorale

L'activité^{anti}/tumorale des composés 50, 51 et 52 obtenus selon les exemples 1 à 4 ci-dessus a été mesurée sur une lignée tumorale dérivée de la leucémie murine due au virus de C. Friend.

Les cellules tumorales se sont multipliées en suspension dans un milieu de "RPMI 1640" (Catalogue de GIBCO Bio-Cult. Ltd Washington road Sandyford industrial Estate PAISLEY PA 3 4EP RENFREWSHIRE SCOTLAND) additionné de 20% de sérum de veau embryonnaire, de pénicilline et de streptomycine. Le temps de dédoublement de ces cellules a été de 11 heures. La fraction de croissance était égale à 1 ou très voisine de 1 (toutes les cellules étaient dans le cycle). Les cultures ont été repiquées au temps $t = 0$ à la concentration de 2.10^5 cellules par ml dans des boîtes "Falcon" contenant 4 ml de milieu. Vingt-quatre heures plus

tard, le composé à tester a été ajouté, c'est-à-dire à un moment où les cultures sont en phase exponentielle de croissance. Vingt-quatre heures après l'addition du composé à tester, les cellules ont été dénombrées et le pourcentage des cellules vivantes déterminé par un test d'exclusion au bleu "trypan". On a pu donc définir deux doses :

- 1) une dose létale 50%, et
- 2) une dose létale 100%.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau I ci-après. On a réalisé le même test avec l'acétométhylate d'hydroxy-9-ellipticinium (HUM) à titre de comparaison.

TABLEAU I

	DL 100	DL 50	Activité \mp = DL 50 HUM/ DL 50X
Produit de référence :			
acétométhylate-hydroxy-9-ellipticinium (HUM)	7.10^{-7}	3.10^{-7}	1
Composé 50	5.10^{-8}	10^{-8}	20
Composé 51	10^{-7}	8.10^{-9}	27
Composé 52	3.10^{-7}	8.10^{-9}	27

\mp Activité : ce chiffre (rapport de la DL₅₀ de HUM à la DL₅₀ du produit testé, tout à fait arbitraire, permet d'avoir une idée des activités des différents produits en les comparant au HUM, produit le plus actif dans la série des ellipticines.

b) Toxicité alguë in vivo.

Les composés à tester ont été injectés par voie intrapéritonéale dans des groupes de 10 souris à des dilutions variées.

Chaque jour, le nombre d'animaux morts a été relevé. Si les doses sont bien choisies, on a pu définir

pour chaque composé une dose létale 100% et une dose létale 50%. Cette étude a été limitée à deux mois. Deux lignées de souris isogéniques ont été systématiquement utilisées : C3H/He et ICFW. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II ci-après.

TABLEAU II

Lignée de souris		DL ₁₀₀	DL ₅₀
Composé 50	C3H	25 mg/kg	10 mg/kg
	ICFW		
Composé 51	C3H	20 mg/kg	10 mg/kg
	ICFW		

c) Etude des propriétés anti-tumorales du composé 50 sur la leucémie L 1210.

On a déterminé les propriétés antitumorales du composé 50 par leur action curative sur la leucémie expérimentale greffée L 1210.

Cette leucémie a été entretenue sur des souris B₆D₂F₁.

Le composé à tester a été injecté par voie intrapéritonéale un ou plusieurs jours après la greffe des cellules (1 seule injection). Les résultats obtenus, rassemblés dans le tableau III ci-après, sont exprimés en pourcentage d'augmentation du temps de survie (ILS %) et en pourcentage du nombre de cellules tuées par le composé à tester, la survie des animaux étant proportionnelle au nombre de cellules injectées.

Le pourcentage du taux de survie ILS % (Cancer Res., 1971, 31, 1883-1887) est le rapport :

$$\text{ILS \%} = \frac{\text{St} - \text{Sc}}{\text{Sc}} \times 100, \text{ où}$$

St = survie des animaux traités

Sc = survie des animaux témoins.

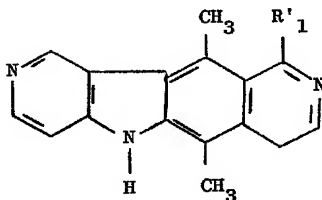
Les résultats du tableau III montrent que le composé 50 et le composé 51 possèdent des propriétés antitumorales.

TABLEAU III
Essais des composés 50 et 51 sur la leucémie L 1210

		Intervalle de mort	Moyenne du temps de survie	ILS %	Survivants
5	Témoins 10^5 cellu- les	10-13	11,5	-	-
10	Composé 10 mg/kg 50	16-20	16,8	46,1	-
	Composé 5 mg/kg 50	13-17	14,3	24,6	-
	Composé 15mg/kg 51	7-29	20,5	53,8	2
15	Composé 7,5 mg/kg 51	17-21	19,25	44,4	2

REVENDECATIONS

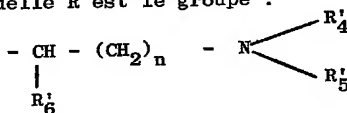
1. A titre de produits nouveaux, les dipyrido
 [4,3-b] [3,4-f] indoles diméthylés de formule



III

dans laquelle :

R'1 est un groupe amino répondant à la formule générale
 -NH-R dans laquelle R est le groupe :



dans lequel :

n est compris entre 1 et 3, R'6 est l'hydrogène ou un groupe
 alkyle inférieur, par exemple le groupe -CH3, et R'4 et R'5
 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome
 d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

2. Composé selon la revendication 1, caracté-
 risé en ce que les groupes R'4 et R'5 sont identiques et
 représentent l'hydrogène, le groupe méthyle ou le groupe é-
 thyle.

3. Composé selon l'une des revendications 1
 ou 2, caractérisé en ce qu'il est :

le 1-(γ - diéthylaminopropylamino)-5,11-di-
 méthyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole;

le 1-(γ - diméthylaminopropylamino)-5,11-
 diméthyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole;

le 1-(γ - diéthylaminoéthylamino)-5,11-dimé-
 thyl-dipyrido [4,3-b] [3,4-f] indole.

4. Procédé pour l'obtention des composés
 selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé

en ce qu'il consiste :

- 1) à chlorer une 5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine pour former la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine correspondante;
- 5 2) à soumettre à une photocyclisation la 1-chloro-5,8-diméthyl-isoquinolyl-triazolopyridine ainsi obtenue pour former le 1-chloro-5,11-diméthyl-dipyrido $\begin{smallmatrix} \diagup 4,3 \\ -b \end{smallmatrix} \diagdown \begin{smallmatrix} \diagup 3,4-f \\ \end{smallmatrix} \diagdown$ indole;
- 10 3) à faire réagir ensuite le 1-chloro-dipyrido $\begin{smallmatrix} \diagup 4,3-b \end{smallmatrix} \diagdown \begin{smallmatrix} \diagup 3,4-f \\ \end{smallmatrix} \diagdown$ indole ainsi obtenu avec une dialkylamino-alkylamine pour former le composé de formule III ci-dessus.
5. Procédé selon la revendication 4, caracté-
- 15 risé en ce que la photocyclisation est réalisée avec une lampe UV de 15 W.
6. Composition pharmaceutique antitumorale, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en combinaison avec un véhicule pharm-
- 20 aceutiquement inerte.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- 25 8. Application des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 au traitement des cancers.